

## ANTIPLASMODIUM ACTIVITIES OF KELUWIH (*Artocarpus camansi*) METHANOL LEAF EXTRACTS IN THE MENCIT (*Mus musculus*) Balb / c INFECTED WITH *Plasmodium berghei*

Dmitry Arditya Harsya Priangga<sup>1</sup>, Dwi Soelistya Dyah Jekti<sup>2</sup>, Yayuk Andayani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Magister Pendidikan IPA Program Pascasarjana Universitas Mataram

<sup>2</sup>Dosen Magister Pendidikan IPA Program Pascasarjana Universitas Mataram

E-mail: dah.priangga@gmail.com

**ABSTRACT:** Antiplasmodium activity test of methanol extract of leaves of kelwih (*Artocarpus camansi*) was carried out in vivo in mice (*Mus musculus*) Balb / c infected with *Plasmodium berghei*. The purpose of this study was to determine the effective dose of methanol extract of leaves of kelwih as antiplasmodium. Antiplasmodium activity test was carried out in vivo in Balb / c mice that had been infected with *Plasmodium berghei*. Parameters observed were parasite growth, and parasite inhibition. After the administration of methanol extract of leaves of kelwih and as many as 30 mice were grouped into 5 treatment groups which were given extract doses of 1, 25, 50, 75, and 100 mg / kg BB and one negative control group (without the administration of methanol extract of kelwih leaves). Observations were carried out for 7 days, starting from day 0 (before treatment), 4 days during treatment and 2 days after treatment. The data obtained were analyzed statistically ANOVA using the Kruskal-Wallis H test and continued with Mann-Whitney U test. The results showed that the lowest parasite growth (1.636%) was obtained from the group dose of 100 mg / kg BB, the largest parasite inhibition (72.832% ) also produced by a group dose of 100 mg / kg BB. An extract is said to have positive antimalarial activity if it can reduce parasitemia by 30% or more. A dose of 100 mg / kg body weight produces parasitic growth values, and parasite inhibition is significant to the control ( $p < 0.05$ ). So, from the explanation above, it can be concluded that giving a dose of 100 mg / kg BB of methanol extract of leaves of kelwih has potential activity as an antimalarial.

**Keywords:** Antiplasmodium, *Artocarpus camansi*, *Plasmodium berghei*

**ABSTRAK:** Uji Aktivitas antiplasmodium ekstrak metanol daun keluwih (*Artocarpus camansi*) dilakukan secara *in vivo* pada mencit (*Mus musculus*) Balb/c yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui dosis efektif dari ekstrak metanol daun keluwih sebagai antiplasmodium. Uji aktivitas antiplasmodium dilakukan secara *in vivo* pada mencit Balb/c yang telah diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*. Parameter yang diamati adalah pertumbuhan parasit, dan penghambatan parasit. Setelah pemberian ekstrak metanol daun keluwih dan sebanyak 30 ekor mencit dikelompokkan dalam 5 kelompok perlakuan yang diberikan dosis ekstrak 1, 25, 50, 75, dan 100 mg/kg BB serta satu kelompok kontrol negatif (tanpa pemberian ekstrak metanol daun keluwih). Pengamatan dilakukan selama 7 hari, mulai hari ke-0 (sebelum perlakuan), 4 hari selama perlakuan dan 2 hari setelah perlakuan. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik ANOVA menggunakan Uji Kruskal-Wallis H dan dilanjutkan dengan Uji Mann-Whitney U. Hasil analisis menunjukkan bahwa pertumbuhan parasit yang terendah (1,636 %) diperoleh dari kelompok dosis 100 mg/kg BB, penghambatan parasit terbesar (72,832 %) juga dihasilkan oleh kelompok dosis 100 mg/kg BB. Suatu ekstrak dikatakan positif mempunyai aktivitas antimalaria yang potensial jika dapat menurunkan parasitemia sebesar 30 % atau lebih. Dosis 100 mg/kg BB menghasilkan nilai pertumbuhan parasit, dan penghambatan parasit yang signifikan terhadap kontrol ( $p < 0,05$ ). Jadi dari penjelasan diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis 100 mg/kg BB ekstrak metanol daun keluwih mempunyai potensi aktivitas sebagai antimalaria.

**Kata kunci :** Antiplasmodium, *Artocarpus camansi*, *Plasmodium berghei*

### PENDAHULUAN

Malaria masih merupakan masalah kesehatan utama di dunia baik di Negara-negara

berkembang maupun maupun maju. Menurut Badan Kesehatan Dunia (WHO) sekitar 41% penduduk dunia atau kurang lebih 2,3 milyar penduduk tinggal di daerah endemis yang

berisiko terinfeksi malaria. Salah satu faktor penyebab kegagalan dalam pemberantasan malaria adalah resistensi *Plasmodium* terhadap obat-obat antimalaria yang tersedia (Akuodor dkk, 2010).

Salah satu upaya untuk menemukan obat baru antimalaria adalah melalui eksplorasi senyawa aktif dari bahan alam. Batista dkk. (2009) mengatakan bahwa potensi obat antimalaria kemungkinan bisa muncul dari sumber-sumber tanaman tropis. Salah satu jenis tanaman tropis yang sedang dikembangkan oleh peneliti saat ini adalah *Artocarpus camansi* (keluwih). Secara tradisional tanaman dari genus *Artocarpus* telah digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan demam pada penderita malaria seperti yang dilaporkan oleh Fuad dkk, (2010) bahwa daun *Artocarpus champeden* digunakan sebagai obat luar pada penyembuhan pembengkakan limfa, dan bunganya untuk penyembuhan sakit gigi.

Pengujian secara *in vitro* terhadap parasit *Plasmodium falciparum* dari ekstrak metanol bagian daun dan batang *Artocarpus camansi* telah dilaporkan oleh Andayani dkk. (2009). Hasil serupa juga dilaporkan oleh Nisa (2011) yang menguji aktivitas antimalaria dari ekstrak daun *A.camansi* terhadap *P.falsiparum* isolat lokal secara *in vitro* dan diperoleh konsentrasi  $10^{-5}$  gram/ml efektif menghambat pertumbuhan parasitemia.

Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah diuraikan di atas menunjukkan bahwa *A.camansi* sangat potensial dikembangkan sebagai bahan obat antimalaria, namun demikian aktivitas yang ditunjukkan dalam uji secara *in vitro*, belum tentu menghasilkan efek yang sama ketika pengujian dilakukan secara *in vivo*. Hal inilah yang mendorong peneliti untuk melakukan kajian aktivitas antimalaria dari ekstrak metanol daun *A.camansi* secara *in vivo* pada hewan coba mencit Balb/c yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh perbedaan dosis pemberian ekstrak metanol daun keluwih sebagai antiplasmodium terhadap mencit Balb/c yang diinfeksi oleh *Plasmodium berghei*. Diharapkan hasil penelitian yang diperoleh akan menjadi bahan kajian ilmiah untuk mengembangkan ekstrak *A.camansi* sebagai bahan baku obat herbal terstandar yang berkhasiat sebagai antimalaria.

## BAHAN DAN METODE

Ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari hasil maserasi menggunakan 1 kg daun keluwih dengan 15 L

metanol menghasilkan 130,49 gram ekstrak pekat daun keluwih. Ekstrak ini kemudian digunakan untuk pengujian aktivitas antimalaria secara *in vivo*.

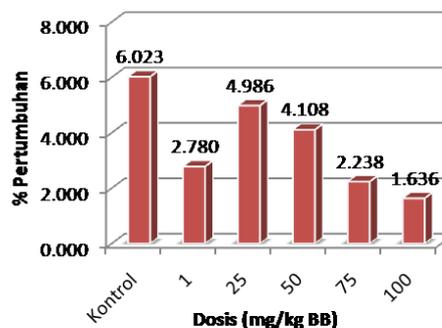
Metode pengujian yang digunakan untuk mengkaji aktivitas antimalaria dari ekstrak metanol daun keluwih menggunakan metode *Peter primary 4-day suppressive test* (Madara, 2012). Sebanyak 30 ekor mencit Balb/c yang berumur 10 minggu dibagi dalam 6 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit. Lima kelompok merupakan kelompok uji yang mendapatkan ekstrak metanol daun keluwih dengan dosis masing-masing 1, 25, 50, 75, dan 100 mg/kg BB, sementara untuk kelompok kontrol diberikan CMC (Carboxy-Methyl-Cellulose) 1 %. Pemberian ekstrak dilakukan setelah mencit diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* dan mempunyai jumlah parasitemia antara 7-8 % (Othuke, 2012).

Data pertumbuhan parasitemia dan penghambatan parasitemia oleh ekstrak metanol daun keluwih diamati selama 7 hari. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95 % dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney U untuk mengetahui hubungan antara peningkatan dosis ekstrak metanol daun keluwih (*Artocarpus camansi*) dengan daya hambat parasitemia *Plasmodium berghei* pada mencit Balb/c.

## HASIL PENELITIAN

### Pertumbuhan Parasit

Pemberian ekstrak metanol daun keluwih dapat menurunkan pertumbuhan parasit secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibanding dengan kelompok kontrol. Semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan tidak selalu memberikan pola respon yang sama.



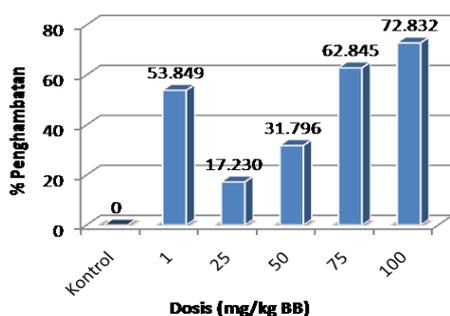
Gambar 1 Pengaruh Dosis Terhadap Pertumbuhan Parasit (rata-rata)

Secara umum kelompok yang diberi perlakuan dengan ekstrak daun keluwih rata-

rata pertumbuhan parasitnya lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol pertumbuhan parasit yang paling rendah terjadi pada kelompok dosis 100 mg/kg BB sebesar 1,636 %, sedangkan pertumbuhan parasit yang paling besar adalah pada kelompok kontrol sebesar 6,023 %. Hasil uji pengaruh antar kelompok dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa ekstrak daun keluwih dapat menekan pertumbuhan parasit *P.berghei*.

### Penghambatan Parasit

Pemberian ekstrak metanol daun keluwih berpengaruh secara signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap penghambatan pertumbuhan parasit. Secara umum semua kelompok yang mendapatkan ekstrak metanol daun keluwih mampu menghambat pertumbuhan parasit, dan penghambatan parasit terbesar (72,832 %) terjadi pada dosis 100 mg/kg BB. Sementara untuk kelompok kontrol tidak terdapat penghambatan pertumbuhan parasit. Hasil serupa dilaporkan oleh Kabiru (2012) bahwa dengan pemberian dosis 100 mg/kg ekstrak metanol daun *Eucalyptus camadulensis* berpotensi menghambat pertumbuhan parasit hingga lebih dari 50 %.



Gambar 2 Pengaruh Dosis terhadap Penghambatan Parasit (rata-rata)

## PEMBAHASAN

### Pengaruh Ekstrak metanol daun keluwih terhadap Pertumbuhan Parasit

Pertumbuhan parasit untuk kelompok yang mendapat ekstrak daun keluwih terlihat semakin menurun dengan meningkatnya dosis yang diberikan, dan pertumbuhan parasit yang paling rendah yaitu 1,636 % terjadi pada pemberian ekstrak dosis 100 mg/kg BB. Secara statistik pemberian ekstrak berpengaruh secara signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap pertumbuhan parasit dibanding dengan kelompok kontrol. Fakta ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan kemungkinan konsentrasi zat aktif yang terkandung di dalam ekstrak

semakin tinggi sehingga kemampuan zat aktif untuk menahan laju pertumbuhan parasit juga semakin besar.

Berdasarkan penelitian Boonphong *dkk.* 2007, terdapat delapan senyawa flavonoid terprenilasi (Artoindonesianin E-1, Artoindosianin Z-4, Artoindosianin Z-5, Gemicalkon A, Gemicalkon B, Moracalkon A, Norartokarpanon, dan Dihidromorin) yang diisolasi dari tanaman jenis *Artocarpus altilis* memiliki potensi sebagai antimalaria. Oleh karena itu efek penurunan parasitemia dari ekstrak daun tanaman keluwih ini kemungkinan juga merupakan hasil aktivitas senyawa flavonoid atau senyawa lain yang terkandung dalam daun tanaman keluwih.

Selain senyawa flavonoid yang dapat berperan sebagai antimalaria, ada pula senyawa lainnya berkhasiat sebagai antimalaria yang terkandung di dalam ekstrak daun keluwih, yaitu senyawa terpen (Andayani *dkk.*, 2009). Komponen Artemisin (obat antimalaria yang paling potensial saat ini) merupakan senyawa terpen yang diisolasi dari tumbuhan *Artemisia annua*. Pengujian kualitatif menunjukkan bahwa pada ekstrak daun keluwih banyak mengandung senyawa terpen. Senyawa-senyawa aktif dalam daun keluwih kemungkinan berperan penting terhadap aktivitas antimalaria.

Berdasarkan hasil dari pengujian secara *in vivo* yang menunjukkan aktivitas antimalaria dari ekstrak daun keluwih menjadi dasar yang kuat mendukung hasil dari pengujian secara *in vitro* yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya.

### Pengaruh Ekstrak metanol daun keluwih terhadap Penghambatan Parasit

Pengujian efektifitas ekstrak metanol daun keluwih sebagai penghambat perkembangan parasit *Plasmodium berghei* dilakukan dengan berbagai dosis, yaitu 1, 25, 50, 75, dan 100 mg/kg BB. Secara umum kemampuan penghambatan parasit semakin besar seiring dengan peningkatan dosis ekstrak yang diberikan. Penghambatan parasit terbesar (72,832 %) diperoleh dari pemberian dosis tertinggi yaitu 100 mg/kg BB. Menurut Pratiwi (2007) bahwa suatu ekstrak dikatakan positif mempunyai aktivitas antimalaria yang potensial jika dapat menurunkan parasitemia sebesar 30 % atau lebih. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka ekstrak metanol daun keluwih termasuk ekstrak yang potensial sebagai antimalaria karena mempunyai kemampuan menghambat lebih dari 30 %.

Besarnya daya hambat parasitemia dari ekstrak daun keluwih kemungkinan dipengaruhi oleh aktivitas dari senyawa yang dikandungnya. Senyawa kimia yang berpotensi sebagai antimalaria kemungkinan mempunyai mekanisme antimalaria yang beragam. Mekanisme utama sebagian besar obat antimalaria adalah penghambatan proses pembentukan hemozoin (Afrilyana, 2012).

Hemozoin adalah hasil sisa metabolisme parasit dalam fase trophozoit eritrosit mencerna hemoglobin. Haemoglobin merupakan protein yang tersedia dalam eritrosit dan merupakan sumber nutrisi bagi kelangsungan hidup parasit. Haemoglobin diambil dari eritrosit melalui mekanisme endositosis dan mengalami degradasi di dalam vakuola makanan parasit (Egan dkk. 2002).

Degradasi haemoglobin ini menghasilkan haem dan globin. Katabolisme globin menghasilkan asam amino yang penting bagi proses biosintesis parasit. Hasil degradasi haemoglobin berupa haem bersifat sangat toksik bagi parasit. Haem bebas dapat bereaksi dengan molekul oksigen dan menghasilkan produk oksigen reaktif yang berbahaya bagi integritas membran parasit. Parasit melakukan proses detoksifikasi haem untuk mencegah kematian parasit. Detoksifikasi dilakukan dengan mengubah haem menjadi hemozoin melalui proses polimerisasi haem dengan katalis haem polimerisasi. Hemozoin yang dihasilkan di dalam vakuola makanan ini berbentuk kristal dan terlihat berupa pigmen kecoklatan yang tidak berbahaya bagi kelangsungan hidup parasit (Egan dkk. 2002).

Mekanisme alternatif dari aktivitas antimalaria klorokuin dan obat antimalaria lainnya adalah melalui inhibisi enzim protease yang berperan dalam degradasi haemoglobin dan peningkatan pH vakuola. Vakuola dengan kondisi diatas pH optimum akibat sifat basa dari klorokuin menyebabkan tidak optimalnya kerja enzim protease yang berperan dalam degradasi haemoglobin (Syafuruddin, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian ini maka ekstrak daun keluwih dapat dikembangkan sebagai alternatif bahan baku obat antimalaria yang berbasis pada tanaman tropis.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian ekstrak metanol daun keluwih dapat menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium berghei* terutama terjadi pada dosis 100 mg/kg BB

## DAFTAR RUJUKAN

- Afrilyana M. 2012. Analisis Toksikorganologi dan Fungsi Organ Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Pasca Pemberian Ekstrak Metanol Daun Keluwih (*Artocarpus camansi*). Thesis S2. Universitas Mataram.
- Akuodor GC, Idris, Usman M, Anyalewechi N, Odo E, Ugwu CT, Akpan JL, Gwotmut MD, Osunkwo UA. 2010. In Vivo Antimalaria Activity of Ethanolic Leaf Extract of *Verbena Hastata* Against *Plasmodium Berghei* in Mice. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*. 4 (2) : 17-23.
- Andayani Y, Jekti DS, Hakim A. 2009. Aktivitas Antimalaria dan Analisis Metabolit Sekunder dari Ekstrak Buah, Daun, dan Kulit Batang *Artocarpus camansi*. Laporan penelitian tidak dipublikasikan.
- Batista R, Silva AdJ. Jr., and de Oliveria AB. 2009. Plant-derived Antimalarial Agent: New Leads and Efficient Phytomedicine. Part II. Non-Alkaloidal Natural Products. *Molecules*. 14 : 3037-3072
- Boonphong, S., Baramée, A., Kittakoop, P, Puangsombat, P., (2007). Antitubercular and Antiplasmodial Prenylated Flavones from The Root of *Artocarpus altilis*. *Chiang Mai J. Sci*, 34(3) : 339-343.
- Egan TJ, Combrinck JM, Egan J, Hearne GR, Marquess HM, Ntenti S, Sewel BT, Smith PJ, Taylor D, Schalkwyk DA, Walden JC. 2002. Fate of Haem Iron in The Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *J Biochem*. 365, 343-347.
- Fuad A, Widyawaruyanti A, Radjaram A, Santosa M H, dan Miatmoko A. 2010. Pengembangan Produk Obat Herbal Terstandar Sebagai Obat Antimalaria dari Ekstrak Kulit Batang Cempedak (*Artocarpus champeden SPRENG*). [http://penelitian.unair.ac.id/dosen\\_detail\\_756](http://penelitian.unair.ac.id/dosen_detail_756). Diakses pada 11-2-2012.
- Kabiru YA, Okolie NL, Muhammad HL, Ogbadoyi EO. 2012. Preliminary Studied on The Antiplasmodial Potential of Aqueous and Methanol Extract of *Eucalyptus camadulensis* Leaf. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. S809 – S814.
- Madara AA, Tijani AY, Nandi EP. 2012. Anti-Plasmodial Activity of Root Bark Extract of *Piliostigma thonningii* Schum.(Caesalpiniaceae) in Mice

- Infected with *Plasmodium bergheii berghei* NK 65. *Rep Opinion*. 4(4):62-67.
- Nisa K. 2011. Aktivitas Antimalaria Secara *In Vitro* dari Ekstrak Metanol Daun dan Ekstrak Metanol Kulit Batang *Artocarpus camansi* (Keluwih) pada *Plasmodium falsiparum*. Thesis S2. Universitas Mataram.
- Othuke OB, Uwakwe AA, Monago CC. 2012. Antiplasmodial Activity of Metanolic Stem Bark Ekstract of *Anthocleista grandiflora* in Mice. *Internasional Journal of Applied Science and Technology*. 2 (4): 142-148.
- Pratiwi, Harapini M, dan Chairul. 2007. Uji Aktivitas Antimalaria Secara *In Vivo* Ekstrak Ki Pahit (*Picrasma javanica*) pada Mencit yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*. *Journal Biodiversitas*. 8(2) : 111-113.
- Suryani D. 2011. Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Teripang Pasir (*Holothuria scabra*) Terhadap Tingkat Parasitemia *Plasmodium berghei* Pada Mencit Balb/c. Thesis S2. Universitas Mataram.
- Syafruddin D. 2009. Dasar Molekul Resistansi Parasit Terhadap Obat Antimalaria dalam Malaria dari Molekular ke Klinis oleh Harijanto *dkk*. Penerbit buku kedokteran EGC. Jakarta.
- World Health Organization. 2013. Malaria. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>. (akses 23 Maret 2013).